

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Modelo para as Interações entre Células de Defesa Contra o HIV

Edilson F. Arruda¹

Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós Graduação e Pesquisa de Engenharia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

Claudia M. Dias²

Instituto Multidisciplinar, UFRJ, Av. Governador Roberto Silveira, Nova Iguaçu, RJ

Dayse H. Pastore³, Roberto Carlos A. Thomé⁴

Departamento de Matemática, CEFET/RJ, Rio de Janeiro, RJ

Hyun M. Yang⁵

Departamento de Matemática Aplicada, UNICAMP, Campinas, SP

Resumo. Nesse trabalho faremos uma análise da capacidade do organismo humano de enfrentar o HIV. O modelo aqui tratado leva em consideração quatro tipos de células de defesa de um organismo infectado pelo HIV: as células de defesa suscetíveis, as células de defesa infectadas, as células T assassinas, e as células T assassinas específicas para o vírus HIV. Esse modelo, portanto, analisa as interações entre as respostas das células T assassinas e as infecções causadas pelo HIV. Veremos como o sistema imunológico é atacado e como este se defende. Faremos também uma análise sobre o efeito de como as drogas usadas nos tratamentos contra essa doença aumentam a capacidade de defesa do organismo infectado.

Palavras-chave. HIV, Modelagem Matemática, Controle.

1 Introdução

Modelos matemáticos têm contribuído na compreensão da dinâmica de populações [3]. No início da década de 1990, modelos populacionais começaram a ser usados por um certo número de pessoas, a fim de descrever a dinâmica in vivo entre as infecções virais e as respostas imunológicas, em particular para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) [6–8]. Na ocasião a ênfase era a questão viral destas dinâmicas, incluindo a estimativa de parâmetros básicos virais, a dinâmica evolutiva de fuga imune pelo vírus, e a análise do

¹efarruda@po.coppe.ufrj.br

²mazzaclaudia@gmail.com

³dayse.pastore@cefet-rj.br

⁴roberto.thome@cefet-rj.br

⁵hyunyang@ime.unicamp.br

tratamento da toxicod dependência na infecção pelo HIV. Uma parte específica do sistema imunológico é formada pelas células T assassinas ou linfócitos T Citotóxicos (CTL). Essas células são muito importantes na luta contra as infecções virais.

Propomos uma variação do modelo apresentado em [1, 4]. Esse modelo apresentou a introdução de uma nova variável que é chamada de células específicas de defesa ativadas. Nesse modelo os autores usaram o vírus livre do HIV no organismo como ativadores das células de defesa, assim tornando-as específicas para esse vírus. Aqui consideraremos que quem ativa essas células são as células infectadas. Essa modificação tem base em um novo estudo que eleva em consideração a interação entre as células infectadas e o organismo infectado.

2 Apresentação do Modelo

Quando o HIV invade o corpo humano, o alvo são as células de defesa T CD4+ presentes no organismo. Essas células, consideradas como “auxiliares”, sinalizam a presença de um invasor para outras células de defesa (B e T CD8+). As células T CD8+ respondem a esse sinal partindo para a destruição das células infectadas. A partir dessa resposta elas se tornam específicas para o HIV. Neste trabalho, estamos propondo um novo modelo matemático para estudar a dinâmica do HIV no sistema imunológico humano, com base em vários modelos existentes na literatura [2, 4, 9]. Esse modelo é dado pelo sistema de equações diferenciais ordinárias que reproduziremos a seguir:

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda_x - \mu_x x - \beta_v x v - u_1 x \\ \dot{x}_p &= u_1 x - \mu_x x_p \\ \dot{y} &= \beta_v x v - \mu_y y - p_y y z_a - u_2 y \\ \dot{y}_b &= u_1 y - \mu_y y_b \\ \dot{v} &= k_v \mu_y y - \mu_v v \\ \dot{z} &= \lambda_z - \mu_z z - \beta_z z y \\ \dot{z}_a &= \beta_z z y - \mu_z z_a \end{cases} \quad (1)$$

Nas equações acima, a variável x representa as células suscetíveis, i.e., as células as quais o HIV se conecta, a variável x_p representa as células suscetíveis protegidas por inibidores de transcriptase reversa, protease e entrada, a variável y representa essa células após o HIV ter se conectado, já a variável y_b representa as células bloqueadas por um inibidor de protease. Utilizamos v para representar os vírus livres presentes no organismo, a variável z é a população de todas as células T assassinas da resposta imunológica em repouso e a variável z_a é a população dessas células ativadas no combate as células infectadas, que está respondendo com anticorpos.

Como condição inicial consideraremos o instante em que o vírus tem seu primeiro contato com o organismo, ou seja, consideraremos o ponto de equilíbrio trivial do sistema sem a presença do vírus e introduziremos uma pequena quantidade desse vírus: $x(0) = \lambda_x/\mu_x$, $x_p(0) = 0$, $y(0) = 0$, $y_b(0) = 0$, $v(0) = v_0$, $z(0) = \lambda_z/\mu_z$, $z_a(0) = 0$.

Nas equações u_1 e u_2 são as variáveis de controle da medicação. Observe que no caso onde $u_1 = u_2 = 0$, as variáveis x_p e y_b se anulam sempre. Ou seja, neste caso podemos

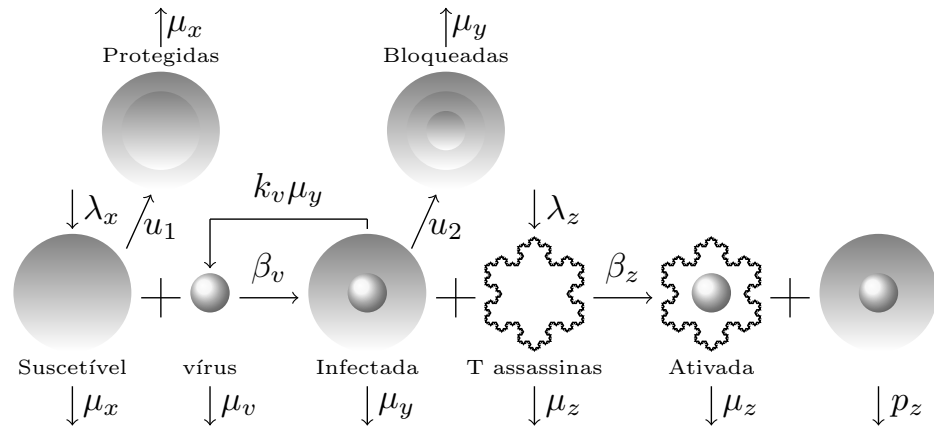


Figura 1: Dinâmica do Sistema

considerar que não há controle. Ou ainda, o paciente não foi exposto a nenhum tipo de tratamento.

O mecanismo da dinâmica do sistema sem controle está descrito na Figura 1, observe que os vírus (v) e as células suscetíveis (x) produzem células infectadas (y) que por sua vez produzem o vírus (v). Note que as células assassinas (z) são ativadas pelas células infectadas (y) e essas por sua vez eliminam as células infectadas (y) que as ativaram.

Os parâmetros usados no sistema de equações estão descritos na Tabela 1. Consideramos que as células suscetíveis x são produzidas em uma quantidade constante λ_x , e decaem a uma taxa também constante μ_x . Além disso, consideramos que as células suscetíveis são infectadas pelo vírus a uma taxa β_v . Sendo assim, a variável x muda para o compartimento da variável y a uma taxa β_v . A variável y decai a uma taxa μ_y e é eliminada do sistema a uma taxa p_y que é a taxa de combate do organismo pelas células T assassinas ativadas para o HIV. O vírus livre v é produzido a uma taxa constante k_v (estamos considerando a morte da célula infectada, quando essa libera os vírus), a taxa de decaimento dessas células é μ_v . As células T assassinas são produzidas a uma taxa constante λ_z , e decaem a uma taxa μ_z . Consideramos ainda uma taxa de ativação dessas células quando essas interagem com uma célula infectada β_z , o que faz com que essas células migrem do compartimento de células assassinas para o compartimento de células assassinas ativadas. Por fim as células ativadas decaem com a mesma taxa das não ativadas.

A variável de controle u_1 irá representar o efeito dos inibidores de transcriptase reversa, de integrase e de entrada. A ação desse medicamento irá proteger as células alvo x impedindo que elas se tornem células infectadas y . Por esse motivo, introduzimos no nosso modelo a variável x_p representando as células protegidas devido a ação desses inibidores. Por outro lado, a variável de controle u_2 simula o efeito do inibidor de protease que irá atuar bloqueando as células infectadas y evitando que elas liberem vírus no organismo.

O valores usados nas simulações numéricas (vide Tabelas 1 e 2), foram retirados dos artigos [5, 8, 9].

Tabela 1: Parâmetros

Mortalidade das células suscetíveis	μ_x	0.02 dia^{-1}
Mortalidade das células infectadas	μ_y	0.24 dia^{-1}
Mortalidade do vírus	μ_v	2.4 dia^{-1}
Mortalidade das células T assassinas	μ_z	0.04 dia^{-1}
Número médio de vírus livre liberados por uma célula infectada	k_v	360
Taxa de ativação da resposta imunológica	β_z	$5 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^3 \text{ dia}^{-1}$
Taxa de infecção do vírus	β_v	$2.4 \cdot 10^{-5} \text{ mm}^3 \text{ dia}^{-1}$
Taxa de destruição de células infectadas	p_y	$0.02 \text{ mm}^3 \text{ dia}^{-1}$
Taxa de suprimento das células suscetíveis	λ_x	$20 \text{ dia}^{-1} \text{ mm}^{-3}$
Taxa de suprimento das células T assassinas	λ_z	$20 \text{ dia}^{-1} \text{ mm}^{-3}$
Controle através de inibidores de transcriptase reversa, de integrase e de entrada	u_1	$[0, 1]$
Controle através de inibidores de protease	u_2	$[0, 1]$

Tabela 2: Condições Iniciais

Células suscetíveis	x	10^3 mm^{-3}
Células protegidas	x_p	0 mm^{-3}
Células infectadas pelo HIV	y	0 mm^{-3}
Células bloqueadas	y_b	0 mm^{-3}
HIV livres no organismo	v	10^{-3} mm^{-3}
Células T assassinas ativadas para o HIV	z	500 mm^{-3}
Células de defesa ativadas	z_a	0 mm^{-3}

2.1 Pontos de Equilíbrio

Os pontos de equilíbrio do sistema dinâmico (1) são dados pela relação:

$$\begin{aligned}
 P &= (\bar{x}, \bar{x}_p, \bar{y}, \bar{y}_b, \bar{v}, \bar{z}, \bar{z}_a) \\
 &= \left(\frac{\lambda_x}{\mu_x + u_1 + \beta_v \bar{v}}, \frac{\lambda_x \mu_x}{u_1 (\mu_x + u_1 + \beta_v \bar{v})}, \frac{\mu_v \bar{v}}{k_v \mu_y}, \frac{\mu_v \bar{v}}{k_v u_2}, \bar{v}, \frac{k_v \lambda_z \mu_y}{\beta_z \mu_v \bar{v} + k_v \mu_y \mu_z}, \frac{\lambda_z \beta_z \mu_v \bar{v}}{\mu_z (\beta_z \mu_v \bar{v} + k_v \mu_y \mu_z)} \right),
 \end{aligned} \tag{2}$$

onde:

$$\bar{y} = 0 \quad \text{ou} \quad a \bar{y}^2 + b \bar{y} + c = 0, \tag{3}$$

com

$$\begin{aligned}
 a &= \beta_v \beta_z \mu_v^2 (\mu_y \mu_z + \lambda_z p_y + \mu_z u_2), \\
 b &= \mu_v (\beta_v k_v \mu_y^2 \mu_z^2 + \beta_z \mu_v \mu_x \mu_y \mu_z + \beta_z \lambda_z \mu_v \mu_x p_y + \beta_z \mu_v \mu_x \mu_z u_2 + \beta_z \mu_v \mu_y \mu_z u_1 \\
 &\quad + \beta_z \lambda_z \mu_v p_y u_1 + \beta_z \mu_v \mu_z u_1 u_2 + \beta_v k_v \mu_y \mu_z^2 u_2 - \beta_v \beta_z k_v \lambda_x \mu_y \mu_z), \\
 c &= k_v \mu_v \mu_x \mu_y^2 \mu_z^2 + k_v \mu_v \mu_y^2 \mu_z^2 u_1 - \beta_v k_v^2 \lambda_x \mu_y^2 \mu_z^2 + k_v \mu_v \mu_x \mu_y \mu_z^2 u_2 + k_v \mu_v \mu_y \mu_z^2 u_1 u_2.
 \end{aligned}$$

Para uma pessoa não-infectada pelo HIV temos $\bar{v} = 0$. Substituindo esse valor na expressão (2), temos o ponto de equilíbrio trivial:

$$P_o = (\bar{x}, \bar{x}_p, \bar{y}, \bar{y}_b, \bar{v}, \bar{z}, \bar{z}_a) = \left(\frac{\lambda_x}{\mu_x + u_1}, \frac{\lambda_x \mu_x}{u_1(\mu_x + u_1)}, 0, 0, 0, \frac{\lambda_z}{\mu_z}, 0 \right). \quad (4)$$

Já para uma pessoa infectada pelo HIV, temos $\bar{v} \neq 0$. Com isso, temos que resolver a equação quadrática dada em (3). Vamos lembrar que um ponto de equilíbrio é estável, se o sinal da parte real dos autovalores da matriz jacobiana aplicada no ponto, a ser estudado, é negativa [teorema de Hartman-Grobman (Kreyszig, 1978)]. É fácil ver que a condição para que o ponto de estabilidade trivial desse sistema seja estável é:

$$\frac{k_v \beta_v \lambda_x \mu_y}{(\mu_x + u_1)(\mu_y + u_2) \mu_v} < 1. \quad (5)$$

Dessa forma, podemos concluir que o número de reprodução básica do vírus é dado por:

$$R_0 = \frac{k_v \beta_v \lambda_x \mu_y}{(\mu_x + u_1)(\mu_y + u_2) \mu_v}. \quad (6)$$

Assim, se $R_0 < 1$, pelo que acabamos de ver em (5), o ponto de equilíbrio trivial P_o dado em (4) é estável. Ou seja, nesse caso, a infecção não se propagaria no organismo do indivíduo.

3 Simulações Numéricas e Conclusões

Para realizar as simulações foi utilizado o método de Runge-Kutta (pacote ODE45 do software MatLab[®]). Primeiramente simulamos o sistema com o tempo variando de 0 a 100 dias. Nessa primeira etapa da simulação utilizamos $u_1 = u_2 = 0$, essa simulação do sistema nos fornece as condições de um paciente infectado pelo HIV a 100 dias sem tratamento. Finalmente, a partir das condições iniciais obtidas, simulamos o problema com tempo variando de 100 a 300 dias e variando os parâmetros u_1 e u_2 , ver Figura 3. Desse modo, podemos ver o que acontece com o organismo quando ele é submetido a um tratamento, e com quantidades diferentes de drogas. Vemos que para um indivíduo sem tratamento a curva tenderá a se aproximar de um dos pontos de equilíbrio não-triviais do sistema (representados no gráfico por uma reta constante). Enquanto em um indivíduo tratado, a partir do centésimo dia se percebe a diminuição considerável do nível de carga viral no seu organismo e, conseqüentemente, a diminuição do nível de células infectadas. Os resultados se encontram na Figura 3. Podemos ainda observar que a quantidade de células suscetíveis ao HIV (a soma das células suscetíveis e das células suscetíveis bloqueadas) ao final de 300 dias se aproxima do valor encontrado em um organismo saudável. Ou seja, o tratamento consegue elevar o número de linfócitos T-CD4+ no organismo, ver Figura 2. Vemos também que a quantidade de células infectadas decai para zero, mesmo levando em consideração as células infectadas bloqueadas, ver Figura 2.

Em trabalhos futuros pretendemos aplicar a teoria de controle ótimo utilizando como variáveis de controle u_1 e u_2 . Dessa forma podemos sugerir o melhor custo benefício para a utilização das terapias retro-virais.

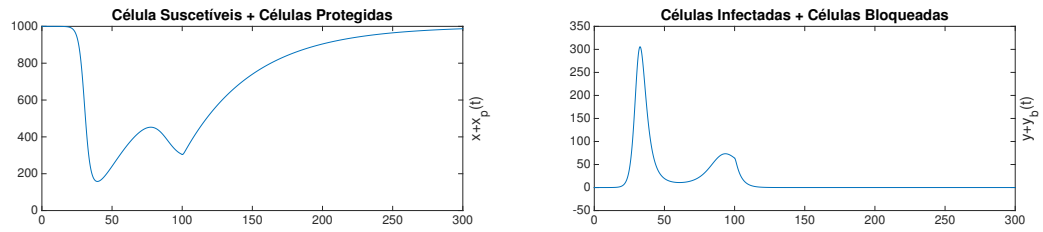


Figura 2: Resultados com Tratamento

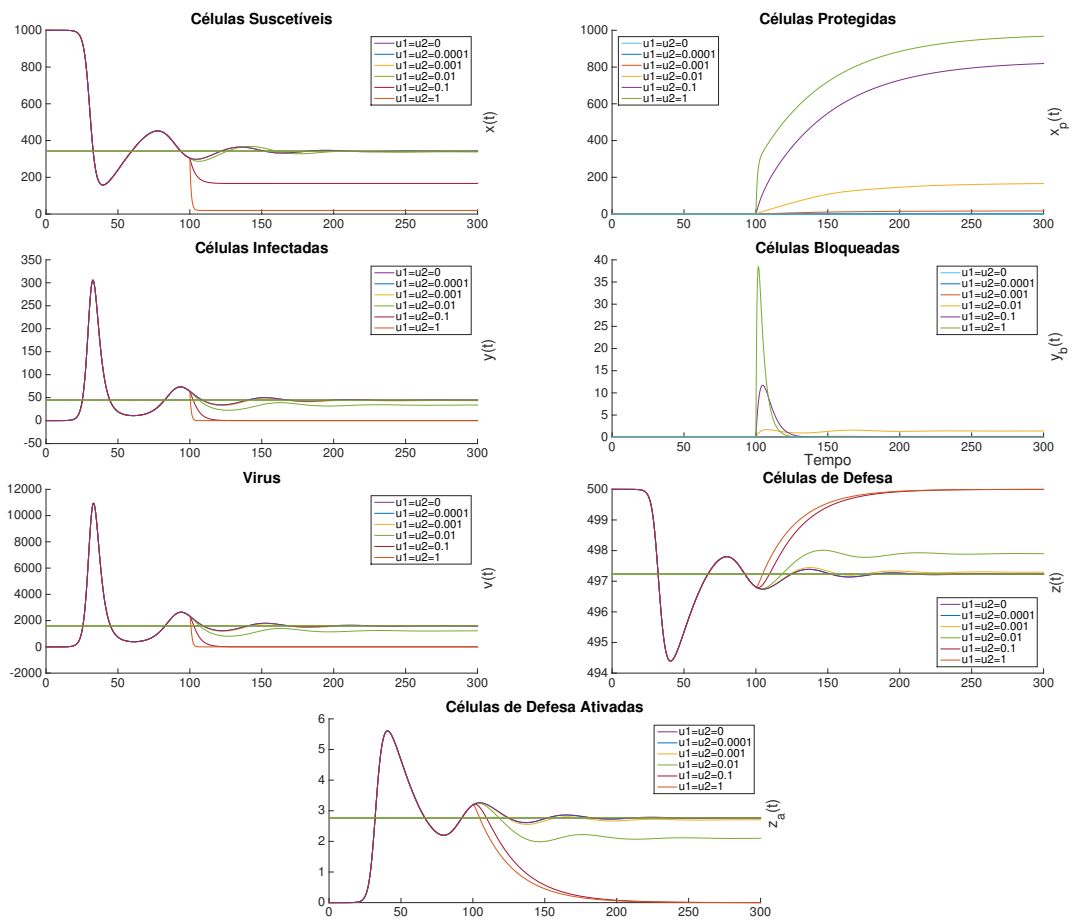


Figura 3: Simulação Numérica do Modelo

Agradecimentos

Oa autores agradecem a FAPERJ, pelo apoio financeiro fornecido pelos processos E-26/110.379/2014 e E-26/110.087/2014. Este trabalho foi parcialmente financiado pela CAPES, processo de No. BEX2025/14-0, e pelo CNPq, através do processo No.302716/2011-4.

Referências

- [1] E. Arruda, C. Dias, C. de Magalhães, D. Pastore, R. Thomé and H. Yang, An Optimal Control Approach to HIV Immunology, *Applied Mathematics*, vol. 6, 1115-1130, (2015), DOI: 10.4236/am.2015.66102.
- [2] J. Grégio, M. Caetano and T. Yoneyama, T., State estimation and optimal long period clinical treatment of HIV seropositive patients, *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, vol. 81, 3–12, (2009).
- [3] S.A. Levin, B. Grenfell, A. Hastings and A.S. Perelson, Mathematical and computational challenges in population biology and ecosystems science, *Science*, vol. 275, 334-343, (1997).
- [4] C. Magalhães, R. Thomé, D.H. Pastore e H.M. Yang, Modelagem matemática da imunologia de HIV: O estudo das células de defesa ativadas, *Tecnologia & Cultura*, vol. 22, 42–48, (2013).
- [5] A. Mclean, Infectious disease modeling, In P. Kanki and D. J. Grimes, editors, *Infectious Diseases*, Springer, New York, 99–115, (2013).
- [6] M. Nowak and C. Bangham, Population dynamics of immune responses to persistent viruses, *Science*, vol. 272, 74–79, (1996).
- [7] M. Nowak and R. May, *Virus dynamics: Mathematical principles of immunology and virology*, Oxford University Press, Oxford, (2000).
- [8] A. Perelson and P. Nelson, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM Rev.* 4, 3–44, (1999).
- [9] D. Wodarz, *Killer Cell Dynamics Mathematical and Computational Approaches to Immunology*, *Interdisciplinary Applied Mathematics*, vol. 32, Springer, (2006).